

**Über die Pufferungskapazität
menschlicher Lebergalle nach Cholecystektomie**

Martin Pfeiffer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555227_0035

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. H. BRONNER

ÜBER DIE PUFFERUNGSKAPAZITÄT
MENSCHLICHER LEBERGALLE NACH
CHOLECYSTEKTOMIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von
Martin Pfeiffer
aus
Reutlingen

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. V. STRUPPLER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. BRONNER
Dekan:	Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1958

An den Anfang dieser Arbeit soll ein kurzer Überblick über die in neuerer Zeit erschienenen Veröffentlichungen, die sich mit dem Problem der Wasserstoffionenkonzentration der Galle und der Bestimmung ihrer Pufferungskapazität beschäftigen, gestellt werden. Dies erscheint berechtigt, da sich an Hand dieses Überblicks die Schwierigkeiten, die einer exakten Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration menschlicher Galle und damit auch der Bestimmung ihrer Pufferungskapazität entgegen stehen, am besten erkennen lassen, ebenso aber auch die Problematik der bisher auf diesem Gebiet gewonnenen Ergebnisse. Obwohl die hier vorliegende Arbeit sich in erster Linie mit der Pufferungskapazität menschlicher Galle befasst, soll dieser Überblick auch diejenigen Veröffentlichungen mit einbeziehen, die sich allein mit der Messung der Wasserstoffionenkonzentration der Galle befassen, da beide Probleme untrennbar miteinander verknüpft sind.

GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

Viele Veröffentlichungen auch der neueren Zeit beziehen sich in Fragen der Reaktion menschlicher Galle immer noch auf das Standardwerk Hammarstens. Dort wurde schon zu Zeit seiner ersten Auflage die Reaktion menschlicher Galle als "wechselnd, schwach alkalisch bis sauer" angegeben.

Später (1916) untersuchte Okada die Gallen verschiedener Tierarten und auch menschliche Galle. Die Reaktion der letzteren schwankte nach seinen Angaben zwischen pH 7,7 und pH 8,6.

Im Jahre 1916 nahm auch Nichols pH-Messungen an menschlicher Galle vor. Die von ihm verwendete indikatorische Messmethode ergab eine gegen Lackmus und Phenolphthalein neutrale Reaktion. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist allerdings bei gefärbten Medien von fraglichem Wert. Zwischen Leber- und Blasengalle ist in dieser Veröffentlichung nicht unterschieden, nachdem Okada schon auf die unterschiedliche Reaktion dieser beiden Gallenarten hingewiesen hatte.

Neubauer veröffentlichte 1923 seine Untersuchungen menschlicher Galle. Auch er benutzte Farbindikatoren, Phenolphthalein und Methylrot. Durch die mit dieser Methode verbundene Fehlerbreite erklären sich auch seine Ergebnisse, die die Reaktion menschlicher Galle in einem Bereich von pH 5,2 bis 9,1 schwankend angeben.

Drury, Mac Master und Rous führten 1924 im Verlauf ihrer Untersuchungen über die Entstehung von Gallensteinen zum ersten Male pH-Messungen mit modernen potentiometrischen Methoden durch. Die von ihnen zur Untersuchung verwendete Galle wurde aus nur leicht pathologisch veränderten Gallenblasen durch Punktion mit einer Spritze gewonnen. Es wurde dabei streng darauf geachtet die Galle unter Luftabschluss zu halten, um einen CO₂-Verlust aus ihr zu vermeiden, was nach Ansicht der Autoren eine Verschiebung der Reaktion auf die alkalische Seite zur Folge hätte haben müssen. Unmittelbar nach Entnahme der Galle wurde die Bestimmung der Reaktion auf potentiometrischem Wege durchgeführt. Dabei ergaben sich für die Blasengalle Werte von pH 6,72 - 7,28. In einem Falle wurde auch Lebergalle untersucht, die aus einer Drainage des Gallenganges gewonnen wurde. Die Autoren weisen darauf hin, dass es sich um Galle eines noch ikterischen Patienten nach Beseitigung eines Gallengangverschlusses gehandelt habe. Die Reaktion dieser Galle wurde als stark alkalisch, im Mittel um pH 8,0 schwankend gefunden. Während der Zeit des Sammelns wurde die Galle unter Öl aufgefangen, um einen CO₂-Verlust aus ihr zu vermeiden.

Neilson und Meyer hatten schon 1921 von Tag zu Tag die Reaktion der Galle an einem Patienten mit Gallengangsdrainage bestimmt.

Auch sie fanden eine Reaktion um pH 8,0, erwähnen aber keine Vorkehrungen um einen Luftzutritt zu der gewonnenen Galle zu verhindern. Die selben Autoren versuchten auch zum ersten Male die Pufferungskapazität der Galle zu bestimmen. Sie verwendeten dazu Kaninchengalle, die sie mit kleinen Mengen $n/10$ HCl oder konzentrierter Milchsäure versetzten. Dabei fanden sie nur eine geringe Verschiebung des pH-Wertes, die nur vorübergehend war. In einigen Fällen kehrte so die Reaktion noch nach 24 Stunden auf ihren Ausgangswert zurück. Auch Drury, Mac Master und Rous hatten in ihrer oben angegebenen Veröffentlichung bei der menschlichen Galle von einer "well buffered fluid" gesprochen, ohne allerdings eine nähere Begründung dieser Ansicht zu geben.

Carnot und Gruzewska versuchten 1926 die Reaktion der Galle durch intravenöse Gaben von Natriumbikarbonat zu beeinflussen. Nach ihren Angaben stellt die Galle einen Hauptausscheidungsweg für Bikarbonate dar. Daher beobachteten sie, dass nach intravenöser Gabe von Natriumbikarbonat die Reaktion der Galle nach der alkalischen Seite verschoben wurde.

Im selben Jahr untersuchten Grassheim und Petrow die Reaktion und das Pufferungsvermögen der Galle an einem Hunde, dem nach Unterbindung des Choledochus eine Gallenblasenfistel angelegt worden war. Die pH-Werte der so gewonnenen Galle schwankten zwischen pH 7,2 und 8,15. Die Untersucher waren zunächst von dem Gedanken ausgegangen, ob die Phosphate "bei dem starken Pufferungsvermögen der Galle", eine Angabe für die sich sonst kein weiterer Hinweis findet, eine Rolle spielten. Sie fanden aber, dass die Mengen des anorganischen Phosphors in der Galle des Hundes so gering sei, dass sie für ihre Pufferung keine wesentliche Rolle spielen könne.

Auf ähnlichen Gedanken basierten die Versuche von Stern, die dieser 1928 an Hunden durchführte. Er legte bei seinen Versuchstieren eine Gallengangsfistel an und fing die Galle zum Schutze gegen CO_2 -Verlust unter Paraffin auf. Zur Bestimmung der Reaktion verwendete er die U-Elektrode und naszierenden Wasserstoff oder die Chinhydron-Elektrode. Die von ihm gefundenen pH-Werte lagen in einer Spanne von pH 6,4 bis 8,1. Mittels einer Schlundsonde führte er den Hunden bis zu 500 ccm $n/10$ HCl zu. Diese beträchtliche Gabe saurer Valenzen ergab praktisch keine Änderung der Reaktion der Galle. Dagegen blieb, wie zu erwarten war, eine Säuerung des Urins in keinem Falle aus. Bei einem einzigen Fall menschlicher Fistelgalle, den Stern untersuchte, fand er ein pH von 6,9.

Schultz-Brauns verwendete bei seinen Untersuchungen menschliche Blasengalle, die bei Obduktionen gewonnen worden war, und Galle, die aus einer Blasenfistel stammte. Von letzterer untersuchte er 60 Einzelportionen von vier Patienten. Zur Messung benutzte er die

Wasserstoffkette, grösstenteils in geschlossenen Elektroden, in stark sauerem Bereich (unter pH 4,0) auch in strömendem Wasserstoff unter Benützung der Kompensationsmethode von Michaelis. Die aus den Fisteln erhaltene Galle wurde unter Paraffin aufgefangen. Nach seinen Erfahrungen setzte der Autor die aus Gallenblasenfisteln gewonnene Galle in ihren Eigenschaften der Lebergalle gleich.

Zur Bestimmung der Pufferungskapazität wurde von Schultz-Brauns der Galle n/10 HCl zugesetzt. Aus den ihm vorliegenden chemischen Gallenanalysen (Hammarsten) sah der Autor den Gehalt der Galle an Phosphaten, Carbonaten, Cholaten und Bilirubin als für das Pufferungsvermögen massgeblich an. Die anfangs gemessenen pH-Werte der Galle veränderten sich nach Säurezusatz zu den untersuchten Fistelgallen in sich immer wiederholender gleicher Weise, so dass die graphische Darstellung dieses Vorganges eine fast stets gleich verlaufende Kurve ergab. Die auftretenden Schwankungen hielten sich in engem Bereich, so dass die resultierende Kurve im Bereich zwischen dem Neutrálpunkt und einem pH von 2,5 praktisch einer Geraden gleich kam. Die Tatsache, dass die Blasengalle, die zu den Untersuchungen verwendet wurde, stets ein gegenüber der Fistelgalle höheres Pufferungsvermögen aufwies, schien dem Autor durch die Eindickung der Galle in der Gallenblase von 2 % auf 15 - 20 % Trockensubstanz hinreichend erklärt. Die Pufferungskurven der Blasengalle zeigten im Gegensatz zu jenen der Fistelgalle erhebliche Schwankungen.

Die von Schultz-Brauns bei seinen Versuchen gefundene Reaktion der Lebergalle schwankte ungefähr zwischen pH 7,0 und pH 8,6., wobei er in diesem Zusammenhang eine mögliche Säuerung der Galle beim Durchlaufen der Blase nicht unbedingt ausschloss.

In Fällen von schweren pathologischen Veränderungen der Leber, atrophierender Leberzirrhose und schwerer Stauungsatrophie, ergab sich eine deutliche Verminderung des Gehaltes der Galle an Puffersubstanzen.

Im Jahre 1929 veröffentlichten Reinhold und Ferguson eine Arbeit über die Reaktion menschlicher Galle und deren Beziehung zur Gallensteinbildung. Bei den von ihnen vorgenommenen Versuchen wurde streng darauf geachtet Luftzutritt zu der verwendeten Galle und ebenso einen CO_2 -Verlust aus ihr zu vermeiden. Zu diesem Zwecke wurde die Fistelgalle unter Mineralöl aufgefangen, und die Drainageröhren wurden möglichst von Luftblasen frei gehalten. Zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration wurde die potentiometrische Methode (Chinhydrón- und Wasserstoffelektrode) verwendet. Die Messungen ergaben für die Blasengalle ein pH von 6,8 - 7,1, für die Fistelgalle aus dem Choledochus ein pH von 7,30 - 7,80. Die Reaktion der Fistelgalle wurde von den Autoren als wahrschein-

lich durch einen unbemerkt eingetretenen CO_2 -Verlust bedingt angesehen. Als Gründe dafür wurden der geringe Ausstoss von Galle aus einer Fistel und das dabei verwendete längere Drainagesystem angegeben.

Die Amerikaner Aronsohn und Andrews beschäftigten sich in einer 1935 erschienen Veröffentlichung mit den Vorgängen, welche bei der in der Gallenblase stattfindenden Säuerung der Galle ablaufen. Auf die Tatsache der Säuerung an sich hatte schon Okada hingewiesen. Aronsohn und Andrews führten die Gewinnung der Galle bei ihren Versuchshunden unter besonderen Vorsichtsmassnahmen durch. So wurde von ihnen zunächst unter Lokalanästhesie das untere Brustmark des Versuchstieres durchtrennt und in einer zweiten Sitzung, nachdem der Hund sich von dem Schock erholt hatte, eine Laparatomie angeschlossen. Dabei wurde der Ductus cysticus unterbunden und eine Drainage des Choledochus durchgeführt. Die aus dem Drain abfliessende Galle wurde unter Öl aufgefangen. Diese komplizierte Technik war nach Ansicht der Autoren notwendig, um einen konstanten und reinen Gallenfluss zu sichern, der nicht durch Blut oder Luftzutritt verändert wurde. Zumal da ihre Versuche, die Galle unter dem Einfluss verschiedener Narkotika zu gewinnen, deutlich ergaben, dass die Qualität der Galle durch das verwendete Narkotikum beeinflusst wurde.

Die Reaktion und die Pufferungskapazität wurden möglichst bald nach Gewinnung der Galle bestimmt. Zur pH-Messung wurde die potentiometrische Methode verwendet, zur Bestimmung der Pufferungskapazität wurde als Äquivalent der Gehalt der Galle an CO_2 unter Verwendung der Methoden der Blutgasanalyse ermittelt.

Der Darstellung dieser Versuche am Hunde wird deswegen ein so breiter Raum gewidmet, weil hierbei sehr deutlich die Schwierigkeiten eines exakten, unter stets gleichbleibenden Bedingungen sich vollziehenden Arbeitens beim Gewinnen von Galle zu erkennen sind. Als wesentlichste Ergebnisse aus diesen Versuchen gegenüber gleichartigen früheren, ist die von den Autoren im Verlauf ihrer Messungen gefundene Einengung der Reaktionsschwankung der Galle auf ungefähr 0,7 Einheiten anzusehen, und ihre Angabe, dass die Lebergalle des Hundes einen wesentlich höheren Gehalt an gebundenem CO_2 aufweise, als die Blasengalle.

Bei einer vergleichenden Untersuchung der Pufferungskapazitäten von Galle und Pankreassaft fand Jones im Jahre 1930 eine Abhängigkeit der beiden Pufferungsvermögen voneinander bei Hunden. Er führte seine Versuche an Galle und Pankreassaft von fünf Hunden durch. Die Galle wurde nach Ligatur der Gallenblase über eine Drainage des Choledochus gewonnen, in einem sterilen Gummiballon aufgefangen und mit $n/10$ HCl titriert. Die Messungen wurden mit der Chinhydronelektrode durchgeführt, dabei wurde die

Reaktion der Lebergalle mit um pH 8,7 schwankenden Werten, die der Blasengalle um pH 7 liegend gefunden. Die Pufferungskapazitäten von Galle und Pankreassaft verhalten sich nach Jones reziprok. Nimmt das Pufferungsvermögen der Galle zu, fällt dasjenige des Pankreassaftes und umgekehrt.

Als wesentlichste Puffersubstanz gilt sowohl für die Galle als auch für den Pankreassaft das Natriumbikarbonat. Wird der Pankreasgang unterbunden, steigt entsprechend die Pufferungskapazität der Galle, so dass man Galle und Pankreassaft als die hauptsächlichsten Ausscheidungswege für Natriumbikarbonat ansehen muss.

Bronner versuchte 1934 die Reaktion der Galle bei Patienten mit Choledochusdrainage durch entsprechende, mit der Nahrung verarbeitete, saure oder basische Valenzen zu beeinflussen. So stieg bei vorwiegend vegetabilisch ernährten Patienten die Reaktion der Galle bei normaler Leberfunktion in den basischen Bereich an (pH 7,8), während sie sich bei vorwiegend animalischer Ernährung entsprechend in den sauren Bereich verschob. (bis pH 5,4). Die Galle wurde bei diesen Versuchen aus einer T-Drainage des Choledochus gewonnen, die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration erfolgte potentiometrisch. Der durch eine Kostveränderung hervorgerufene Wechsel der Reaktion lag im allgemeinen bei 0,5 Einheiten sowohl in Richtung auf die basische als auch auf die saure Seite bei Lebergeschädigten lag die Reaktion der Galle zwischen pH 4,8 und 6,8 als Ausgangswert, bei einer Schwankung von 1 bis 1,5 Einheiten bei dem oben angegebenen Nahrungswechsel. Mit der Normalisierung der Leberfunktion näherten sich diese Werte denen von Lebergesunden. Aus der Beobachtung dieser Erscheinung regte Bronner den Gedanken an, ob die Wiederherstellung eines normalen pH-Wertes der Galle verbunden mit einer entsprechenden Schwankungsbreite der Reaktion bei Nahrungswechsel nicht als postoperative Funktionsprüfung der Leber verwandt werden könnte. Hierzu muss noch bemerkt werden dass Bronner die Reaktion der Galle durch Chologoga in basischer Richtung beeinflussen konnte.

Wie oben schon erwähnt hatten Grassheim und Petrow vergeblich versucht die Reaktion der Galle bei Hunden durch perorale Phosphatgaben zu beeinflussen. Ebenso konnte Stern nach oraler Gabe grosser Mengen $n/10$ HCl bei seinen Versuchshunden keine Verschiebung der Reaktion der Galle feststellen. Im Gegensatz dazu hatten Carnot und Gruzewska die Erfahrung gemacht, dass nach intravenöser Injektion von Natriumbikarbonat bei Hunden der Bikarbonatgehalt der Galle anstieg und die Reaktion sich nach der alkalischen Seite verschob.

Im Jahre 1935 versuchten Chiray und Firmin die Alkalireserve der menschlichen Galle zu bestimmen. Analog zur Alkalireserve des Blutes bezeichneten sie als Alkalireserve den Gehalt der Galle an

Puffersubstanzen, insbesondere an Bikarbonaten, ausgedrückt durch die Menge CO_2 , die durch 100 ccm Galle gebunden werden kann. Die Alkalireserve der durch Duodenalsondierung gewonnenen Galle schwankt nach Chiray und Firmin zwischen 40 ccm und 70 ccm. Allerdings lässt sich bei dieser Art der Gewinnung der Galle eine Verunreinigung durch den stark bikarbonatreichen Pankreassaft nicht ausschliessen. Ausserdem stellten Chiray und Firmin Kohlen-säureadsorptionskurven auf, in denen der CO_2 -Gehalt der Galle als Funktion der Wasserstoffionenkonzentration einerseits und des CO_2 -Partialdruckes im überstehenden Gasgemisch andererseits bei verschiedenen Temperaturen ausgedrückt wird. Die so gewonnenen Kurven zeigten nahezu den selben Verlauf wie die entsprechenden CO_2 -Adsorptionskurven des Blutes. Nach Ansicht der Verfasser müsste die Höhe der Alkalireserve der Galle Rückschlüsse auf die Fähigkeit des Leberparenchyms bezüglich der Bildung von CO_2 aus den alimentären Stoffwechselprodukten und ihrer Ausscheidung durch die Galle zulassen und somit als ein Test für die Funktionsfähigkeit der Leber zu verwenden sein. Dabei wären allerdings zahlreiche Fehlerquellen zu berücksichtigen, die einmal durch die Beimengung anderer Sekrete, Pankreassaft und Duodenalinhalt, bedingt sind und die sich ferner daraus ergeben, dass die Alkalireserve der Galle auch vom Säure-Basengleichgewicht des Blutes abhängig ist. Zu deren Konstanterhaltung soll die Gallensekretion ebenso wie die Nierentätigkeit beitragen. Diese Ansicht steht allerdings im Widerspruch zu den von Stern in seinen Tierversuchen gefundenen Ergebnissen, der der Galle zur Aufrechterhaltung des Säure-Basengleichgewichtes im Blute keine Bedeutung zumisst. Schliesslich ist zu bedenken, dass ein Teil des in Leberzellen gebildeten CO_2 nicht durch die Galle sondern auf dem Blutwege abtransportiert wird.

Die elektrometrische Bestimmung der auf oben angegebenem Wege gewonnenen Galle ergab nur geringe Schwankungen der Werte. Für die Lebergalle lagen die Werte zwischen pH 7,0 und 7,2, für die Blasengalle ergab sich eine Verschiebung nach der saueren Seite. In später durchgeführten Messungen konnten die selben Autoren diese Ergebnisse bestätigen und bei gestörter Leberfunktion eine Verschiebung der Reaktion nach der saueren Seite beobachten (pH 6,2-6,6). Diese Feststellung deckt sich mit der von Bronner gemachten. Die Leberfunktion wurde von Chiray und Firmin mit Hilfe der Galaktoseprobe geprüft.

In mehreren Untersuchungen tierischer und menschlicher Galle kamen die amerikanischen Autoren Krantz, Feldmann, Morrison, Carr und Beck zu folgenden Ergebnissen: die H^+ -Ionenkonzentration zeigt eine für die betreffende Art geradezu charakteristische Stabilität. So beträgt sie durchschnittlich beim Meerschweinchen pH 8,9, beim Kaninchen pH 8,8, beim Ochsen pH 7,5, beim Hunde pH 6,2 und bei

Katzen pH 5,3. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Reaktion der Galle bei den Pflanzenfressern immer auf der basischen Seite, bei den Fleischfressern dagegen auf der saueren Seite liegt. Die menschliche Blasengalle schwankt nach den obengenannten Autoren mit ihrer Reaktion zwischen pH 7,0 und 7,5. Im Verlauf ihrer Untersuchungen zeigte sich, dass diese Reaktionslage weder durch chemotherapeutische Mittel noch durch verschiedene Nahrung wesentlich zu beeinflussen war.

Der in neuester Zeit erschienen Arbeit von Crawford und Brooke über die Pufferungskapazität und Wasserstoffionenkonzentration menschlicher Galle entnehmen wir folgende Ergebnisse. Die Autoren verwendeten Galle von nicht leberkranken Patienten, die sie bei Gelegenheit einer Laparatomie aus anderen Gründen (Duodenalgeschwür, Magengeschwür, Appendektomie) durch Punktion der Gallenblase mit einer Spritze gewonnen hatten. In zehn weiteren Fällen wurde Galle von Patienten mit Krankheiten der Leber, der Gallengänge oder mit Lebermetastasen verwendet.

In jedem Falle wurden bei der Punktion ungefähr 8 - 10 ccm Galle aspiriert und anschließend die Pufferungskapazität und Reaktion bestimmt. Konnte die Bestimmung nicht sogleich vorgenommen werden, wurde die Galle im Kühlschrank aufbewahrt. Kontrollexperimente zeigten, dass durch diese Art der Aufbewahrung selbst bei Luftzutritt die Pufferungskapazität der Galle unverändert blieb, während sich die Reaktion um ungefähr 0,5 Einheiten verschob.

Die Wasserstoffionenkonzentration wurde auf potentiometrischem Wege gemessen. Als Ergebnis zeigte sich eine Schwankung der abgelesenen Werte von pH 6,5 bis pH 9,0 (im Mittel pH 7,3) bei lebergesunden Patienten. Im Falle der leberkranken Patienten schwankte die Reaktion zwischen pH 6,5 und pH 8,0 (Mittel pH 7,6). Der Unterschied der Reaktion zwischen normaler und "pathologischer" Gallenflüssigkeit erwies sich in der Reaktion als gering, während die Pufferungskapazität der letzteren wesentlich geringer war als die normaler Gallen.

Die Pufferungskapazität wurde durch Zusatz von jeweils 0,2 ccm n/10 HCl zu einer Ausgangsmenge von 5 ccm Galle bestimmt. Als Ergebnis fand sich, dass die Hauptpufferungskapazität menschlicher Blasengalle im Bereich von pH 5 bis pH 4 lag. Es war eine deutliche Beziehung zwischen dem totalen Trockenrückstand und der Pufferungskapazität, nicht jedoch zwischen der Menge des Trockenrückstandes und der Reaktion der untersuchten Gallen festzustellen. Der Trockenrückstand betrug bei normaler Galle 11,0 bis 21,9 g pro 100 ccm, bei der gleichen Menge pathologischer Galle jedoch nur 3,8 bis 12,8 g. In keinem Falle jedoch war die zu Beginn der Titration der Galle vorliegende Reaktion als ein Hinweis auf ihr Gesamtpufferungsvermögen anzusehen.

Dietrich und Anders gewannen Galle während der Cholecystektomie durch Punktion der uneröffneten Gallenblasen und postoperativ aus Drainagen des Choledochus ohne Zutritt von Luft. Dabei fanden sie ein pH-Mittel von 7,15 für die Lebergalle, und von 6,89 für die Blasengalle. Die Reaktion der Lebergalle zeigte dabei Schwankungen, die im Zusammenhang mit dem postoperativen Verlauf standen. Diese Schwankungen erwiesen sich als individuell verschieden. Weiter wurde von ihnen der CO_2 -Gehalt der Galle mit den Methoden der Blutgasanalyse nach van Slyke bestimmt. Dabei zeigte sich, dass ein korrelativer Zusammenhang zwischen dem CO_2 -Gehalt der Galle und ihrer Reaktion nicht vorliegt. Dagegen zeigte sich, dass der pH-Wert einer bakteriologischen sterilen Lebergalle bei Lagerung unter Luftabschluss und unter Körpertemperatur eine von der Zeit abhängige Erniedrigung erfährt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die hier vorliegende Arbeit sollte eine Ergänzung und Überprüfung ähnlicher auf diesem Gebiete vorgenommener Untersuchungen darstellen. Insbesondere lag ihr der Gedanke zu Grunde einmal nicht nur die Reaktion sondern auch die Pufferungskapazität der aus einer Choledochusdrainage abfließenden Galle unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen von Tag zu Tag zu bestimmen. Dabei sollte nicht nur allein die Pufferungskapazität der Galle untersucht, sondern insbesondere deren Schwankungen im postoperativen Verlauf beobachtet werden.

Die Galle wurde bei sechs Patienten nach Cholecystektomie aus T-Drainagen des Choledochus (Kehr-Drainagen) gewonnen und in geschlossenen Flaschen aufgefangen. Ein hierbei etwa eingetretener CO_2 -Verlust wurde auf Grund der Erfahrungen von Crawford und Brooke nicht berücksichtigt. Die Tagesportionen wurden täglich zur gleichen Uhrzeit abgenommen, gründlich durchmischt und aus ihnen jeweils vier mal 20 ml als Ausgangssubstanz für die Titration entnommen. Nachdem zunächst die Reaktion der zu untersuchenden Galle bestimmt worden war, wurden zu ihr $n/10$ HCl bzw. $n/10$ NaOH aus einer Bürette in Einzelportionen von jeweils 1 ml zufließen lassen. Nach Zusatz von 1 ml Säure bzw. Lauge wurde die Galle jedesmal durch anhaltendes Schütteln gründlich mit dieser durchmischt und die neue H-Ionenkonzentration erst dann abgelesen, wenn sich die Reaktion nach mehrmaligem Umschütteln als unverändert erwies. Als Messgerät wurde ein pH-Meter der Fa. Ludwig Püsl, München, verwendet, das mit einer Kalomel-Glaselektrode arbeitete. Vor jeder Titration wurde das Gerät mit einem genau auf pH 6,9 eingestellten Phosphatpuffer nachgeeicht und die Steilheit der Elektrode mittels eines zweiten auf pH 2,0 eingestellten Puffers nachkontrolliert. Waren die untersuchten Gallen stark schleimhaltig oder trat beim Titrieren in sauerem Milieu eine starke Fällung auf, dann wurde die Elektrode während des Titrationsvorganges mehrmals aus der Flüssigkeit genommen und von anhaftenden Substanzen gereinigt. Es erwies sich aber im Verlauf der Untersuchungen, dass die Messgenauigkeit der Elektrode durch solche Substanzen kaum beeinflusst wurde. Dagegen zeigte sich, dass die Einstellung eines festen Potentials in solchen Fällen längere Zeit erforderte. Beim Titrieren mit $n/10$ NaOH entfielen diese Erscheinungen, da hierbei keine Fällungsvorgänge auftraten. Die Genauigkeit der Titration wurde durch jeweils hintereinander vorgenommene Doppelbestimmungen kontrolliert.

MESSERGEBNISSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Bewertung der gewonnenen Ergebnisse gliedert sich in die Ermittlung des Messfehlers, in eine kritische Betrachtung der Titrationskurven und in eine Bestimmung der Pufferungskapazität und ihrer maximalen bzw. minimalen Bereiche. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind im Anschluss daran graphisch dargestellt.

1. Messfehler

Zur Ermittlung des zufälligen Messfehlers bei der pH-Bestimmung wurden die Doppelbestimmungen der pH-Werte herangezogen. Als zufällige (experimentelle) Ursachen des Messfehlers kommen in Frage

1. Fehler bei der Titration,
2. Unterschiede in der Durchmischung nach der Titration,
3. Fehler der Messapparatur,
4. Ablesefehler.

Die Untersuchung des Messfehlers ergab eine systematische Abhängigkeit

1. von der Menge der zugesetzten Säure bzw. Base, d. h. von dem zu messenden pH-Wert,
2. vom Patienten.

Der erste Faktor dürfte seine Ursache darin haben, dass die Messgenauigkeit der zur pH-Bestimmung verwendeten Apparatur abnimmt, je weiter der zu bestimmende pH-Wert vom Neutral-Punkt entfernt ist. Hinsichtlich des zweiten Faktors ist anzunehmen, dass er die wachsende Versuchserfahrung des Experimentators widerspiegelt, da eine systematische Abnahme des Messfehlers in Reihenfolge der Patienten festzustellen ist.

Eine systematische Abhängigkeit des Messfehlers vom Tage p. o. an dem die Galle dem Patienten entnommen wurde, ergab sich nicht.

Untersucht man den Messfehler bei jedem Patienten getrennt für die Titration mit Base bzw. Säure, so stellt man fest, dass innerhalb jeder dieser beiden Gruppen die Abhängigkeit des Messfehlers vom pH-Wert vernachlässigt werden kann. Unter der Annahme, dass die innerhalb einer Doppelbestimmung gemessenen pH-Werte einer Normalverteilung entstammen, deren Varianz σ^2 davon abhängt, ob es sich um Titration mit Säure oder Base handelt, jedoch nicht abhängt vom pH-Wert und vom Tage p. o. dem die Galle entstammt, errechneten wir nachstehende Schätzwerte s^2 für σ^2 . In den folgenden Tabellen ist n die Zahl der Freiheitsgrade, die der Schätzung

s^2 zugrundeliegen und $s_{\bar{x}}$ der sich aus dieser Schätzung ergebende Schätzwert für die Streuung (den mittleren Fehler) des Mittelwertes $\bar{x}$ aus einer Doppelbestimmung. Δ_{95} bzw. Δ_{99} sind die 95 %- bzw. 99 %- Vertrauensgrenzen des durch $\bar{x}$ geschätzten Mittelwertes m der Verteilung, d.h. $\bar{x} \pm \Delta_{95}$ bzw. $\bar{x} \pm \Delta_{99}$ sind die 95 %- bzw. 99 %- Vertrauensbereiche für m . Da durch beständige Eichkontrollen systematische Fehler der Messapparatur ausgeschaltet wurden, kann m als der zu ermittelnde pH-Wert angesehen werden, sodass die Vertrauensbereiche für m als Vertrauensbereiche für den pH-Wert gelten können.

Base =====					
Patient	n	s^2	$s_{\bar{x}}$	Δ_{95}	Δ_{99}
1	63	0'000831	0'02037	0'041	0'054
2	168	0'001053	0'02293	0'045	0'059
3	128	0'001284	0'02534	0'050	0'065
4	152	0'000590	0'01718	0'035	0'044
5	80	0'000294	0'01212	0'024	0'031
6	108	0'000092	0'00678	0'013	0'018

Säure =====					
Patient	n	s^2	$s_{\bar{x}}$	Δ_{95}	Δ_{99}
1	63	0'001876	0'03063	0'061	0'081
2	168	0'001263	0'02514	0'049	0'065
3	128	0'000793	0'02282	0'045	0'059
4	171	0'000696	0'01865	0'037	0'048
5	70	0'001183	0'02431	0'048	0'064
6	90	0'000288	0'01200	0'024	0'032

2. Die Kurven der H-Ionenkonzentration

2. 1. Darstellung der Arbeitshypothese

Die pH-Werte sind eine Funktion $pH(x)$ der der Galle zugesetzten Menge x an Base bzw. Säure. Zur Kennzeichnung ob es sich um Titration mit Base oder Säure handelt, trafen wir die Festsetzung, den Zusatz von Säure durch negative Werte von x zu bezeichnen. Da die H-Ionenkonzentration mit zunehmendem Säurezusatz steigt, mit zunehmendem Zusatz von Base dagegen fällt, wird die Funktion $pH(x)$ der pH-Werte durch diese Festsetzung eine gleichsinnig mit x wachsende Funktion.

Die Funktion $\text{pH}(x)$ ist abhängig

1. vom Patienten,
2. vom Tage p. o. an dem die Galle dem Patienten entnommen wurde, dem sogenannten "Messtag".

Wir untersuchten zunächst für jeden Patienten einzeln die Abhängigkeit der pH-Kurve vom Messtag. Um zu einer 1. Näherung über den vorliegenden Sachverhalt zu gelangen, gingen wir von der Hypothese aus, dass zwei an verschiedenen Tagen bestimmte pH-Kurven $\text{pH}^{(1)}(x)$ und $\text{pH}^{(2)}(x)$ des gleichen Patienten sich nur um eine additive Konstante unterscheiden, d. h. dass

$$\text{pH}^{(1)}(x) = \text{pH}^{(2)}(x) + a$$

ist, unabhängig von dem Wert von x .

Die Überprüfung dieser Hypothese mittels der empirisch gefundenen Werte der pH-Kurven ergab, dass die Hypothese nur dann sinnvoll ist, wenn man, entsprechend wie dies schon beim Messfehler geschehen ist, das Verhalten bei Titration mit Base und Säure getrennt betrachtet.

Ist $\bar{\text{pH}}(x)$ diejenige pH-Kurve, die sich als Mittelwert aller an den einzelnen Messtagen bei einem Patienten ermittelten pH-Kurven ergibt, so ist die obige Hypothese äquivalent mit der Annahme, dass sich die pH-Kurve $\text{pH}^{(i)}(x)$ des i -ten Messtages von $\bar{\text{pH}}(x)$ nur um eine additive Konstante unterscheidet, die jedoch entsprechend den obigen Darlegungen für die Titration mit Säure und diejenige mit Base verschieden sein kann. Arithmetisch bedeutet unsere Annahme die der Existenz von Relationen der Gestalt

$$\text{pH}^{(i)}(x) = \bar{\text{pH}}(x) + a_i \quad \text{für die Base } (x \geq 0)$$

$$\text{pH}^{(i)}(x) = \bar{\text{pH}}(x) + b_i \quad \text{für die Säure } (x \leq 0).$$

Die aus den Versuchen ermittelten empirischen $\bar{\text{pH}}$ -Kurven der einzelnen Patienten sind in den Abbildungen 1 bis 6 dargestellt. Die Einheit der x -Skala (Abzisse) bezieht sich auf die Titration von 1 ccm Säure bzw. Base auf 20 ccm Galle, entsprechend 0,05 ccm Säure oder Base auf 1 ccm Galle. Die Werte der $\bar{\text{pH}}$ -Kurven sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

2.2. Versuchsfehler und Varianz-Analysen

Aus technischen Gründen, die wesentlich durch die Erfordernisse des Klinik-Betriebes bedingt sind, war es nicht möglich, die Bestimmung der pH-Kurven bei den verschiedenen Patienten und bei einem

Patienten an den verschiedenen Messtagen unter völlig gleichartigen Bedingungen vorzunehmen. Schon hieraus ergibt sich, dass der Gesamt-Versuchsfehler nicht mit dem Messfehler gleichgesetzt werden kann. Ausserdem wird auch bei völlig gleichartigen Bedingungen bei der Bestimmung der pH-Kurven der Gesamt-Versuchsfehler vom Messfehler abweichen. Zur experimentellen Ermittlung des Versuchsfehlers ist vielmehr eine Versuchsanordnung notwendig, die mit den Erfordernissen des Klinik-Betriebes schwer vereinbar ist, und sich wohl überhaupt beim Experiment mit Menschen nicht durchführen lässt. Man ist daher auf plausible Schätzungen des Versuchsfehlers angewiesen.

Macht man die oben dargelegte Arbeitshypothese zur Grundlage der statistischen Interpretation der Versuchsergebnisse, so liefert die 2-fache Varianz-Analyse in Form der hierbei auftretenden Rest-Varianz die plausibelste Schätzung des Versuchsfehlers. In den Tabellen 2 bis 7 ist das Ergebnis der von uns durchgeführten Varianz-Analysen in der üblichen Form dargestellt. n bedeutet hierbei die der jeweiligen Varianz zukommende Zahl der Freiheitsgrade, SAQ ist das Summen-Abstandsquadrat, MAQ das Mittlere-Abstandsquadrat (Varianz). Das MAQ der Rest-Varianz ist die Schätzung des Versuchsfehlers, die wir allen weiteren Untersuchungen zugrundelegten. Den Tabellen entnimmt man, dass der Versuchsfehler bei Titration mit Säure stets wesentlich grösser ist als bei Titration mit Base, wobei eine Überprüfung dieses Unterschiedes mittels des F-Tests (Varianz-Quotienten-Test) ergibt, dass er statistisch wesentlicher Natur ist. (Ausnahmen bilden die Patienten 4 und 5 bei denen die beiden Fehler wesentlich gleich sind.) Hieraus ergibt sich die Berechtigung dafür, dass das Verhalten der Galle bei Titration mit Säure bzw. mit Base getrennt betrachtet wurde.

Bemerkung

Da das Verfahren der 2-fachen Varianz-Analyse erfordert, dass bei einem Patienten an allen Messtagen gleichviel Titrationsvorliegen, konnten nicht alle Messtage eines Patienten berücksichtigt werden. Um jedoch zu vermeiden, dass zuviele Messtage entfallen, wurde die Zahl der berücksichtigten Titrationsvorliegen bei den einzelnen Patienten verschieden gewählt. Aus den Tabellen 1 bzw. 8 ergibt sich, welche Titrationsvorliegen bzw. Messtage bei den einzelnen Patienten berücksichtigt wurden.

2. 3. Der mittlere Fehler der pH-Kurve.

Die Varianz-Analyse zeigt, dass die Varianz zwischen den Titrationsvorliegen stets wesentlich grösser als der Versuchsfehler ist, was besagt, dass die durch die Titration mit Säure bzw. Base bewirkten Änderungen der H-Ionenkonzentration nicht zufälliger Natur sind.

Die durch Bildung des Mittelwertes für jeden Wert von x gewonnenen Werte $\bar{pH}(x)$ sind mit einem Fehler behaftet, den wir mit Hilfe des Versuchsfehlers abschätzen. Das Ergebnis dieser Abschätzung ist nachstehend in gleicher Weise zusammengestellt, wie dies bereits für den Messfehler weiter oben geschehen ist.

Base
=====

Patient	n	$s_{\bar{x}}$	Δ_{95}	Δ_{99}
1	48	0.1077	0.216	0.289
2	140	0.0359	0.071	0.094
3	105	0.0287	0.057	0.075
4	126	0.0335	0.066	0.088
5	63	0.0620	0.123	0.164
6	85	0.0216	0.043	0.057

Säure
=====

Patient	n	$s_{\bar{x}}$	Δ_{95}	Δ_{99}
1	48	0.2062	0.415	0.553
2	140	0.0945	0.187	0.247
3	105	0.0799	0.158	0.210
4	144	0.0356	0.070	0.093
5	54	0.0584	0.117	0.156
6	68	0.0511	0.102	0.135

Die aus den Messergebnissen gewonnenen Mittelwerte $\bar{pH}(x)$ sind nur Schätzwerte der tatsächlichen Werte $pH^{(M)}(x)$ der mittleren pH-Kurve. Die Grössen Δ_{95} bzw. Δ_{99} stellen im gleichen Sinne wie dies für den mittleren Fehler erläutert wurde, die 95 % - bzw. 99 %- Vertrauensgrenzen für $pH^{(M)}(x)$ dar. Auch hier zeigt sich, dass die Vertrauensgrenzen bei Titration mit Säure wesentlich grösser sind als bei Titration mit Base.

2. 4. Die Analyse der $\bar{pH}$ -Kurven und der Vergleich der Patienten

Die eingehende Analyse des Verlaufes der $\bar{pH}$ -Kurven wird im Rahmen einer anderen Arbeit erfolgen. Im Hinblick auf die von anderen Autoren mitgeteilten Ergebnisse sei jedoch bemerkt, dass unsere Untersuchungen keineswegs zu dem Schluss berechtigen, der Verlauf der $\bar{pH}$ -Kurve im sauren Bereich sei näherungsweise eine Gerade; diese Aussage in einem vernünftigen statistischen Sinne verstanden. Vielmehr konnten wir feststellen, dass die pH-Kurven der Galle in

diesem Bereich in einer für alle Patienten gleichen charakteristischen Weise vom geradlinigen Verlauf abweicht, was besonders für die Pufferungskapazität der Galle von Bedeutung ist. (s.u.)

Ein Vergleich der $\bar{p}H$ -Kurven der Patienten untereinander kann erst dann in statistisch einwandfreier Form erfolgen, wenn eine ausreichende Charakterisierung der einzelnen Kurven vorliegt. Sie wird daher ebenfalls im Rahmen einer anderen Arbeit vorgenommen werden. Es kann jedoch bereits hier darauf hingewiesen werden, dass der Charakter der Kurven bei allen Patienten, trotz individueller Abweichungen, stets der gleiche ist. Weiter unten wird diese Aussage bei der Untersuchung der Pufferungskapazität eine genauere Präzisierung erfahren.

2. 5. Der Einfluss der Messtage

Ist $\bar{p}H$ der Mittelwert aller im basischen Bereich an einem Patienten vorgenommenen pH-Messungen, $\bar{p}H^{(i)}$ der Mittelwert der am i-ten Messtag im gleichen Bereich vorgenommenen Messungen, so ist

$$a_i = \bar{p}H^{(i)} - \bar{p}H$$

die additive Konstante (genauer ein Schätzwert dieser Konstanten) um welche die pH-Kurve des i-ten Messtages im basischen Bereich sich von der mittleren pH-Kurve $\bar{p}H(x)$ unterscheidet. (s. S.15). Analog ist die arithmetische Definition der additiven Konstanten b_i , um die sich die pH-Kurve am i-ten Messtag im sauren Bereich von der mittleren pH-Kurve $\bar{p}H(x)$ unterscheidet.

Die Varianz-Analysen ergeben, dass die Varianz zwischen den Tagen bei allen Patienten sowohl bei der Titration mit Base als auch bei der Titration mit Säure wesentlich grösser ist als der Versuchsfehler (die Rest-Varianz). Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage ist durchwegs kleiner als 0.1 %. Dies besagt, dass der Einfluss der Messtage auf die pH-Kurven statistisch hochgesichert ist, dass also, anders ausgedrückt, die Unterschiede zwischen den Konstanten a_i im basischen Bereich und die Unterschiede zwischen den Konstanten b_i im sauren Bereich hochsignifikant sind.

In den Tabellen 8 und 9 sind die Werte der Konstanten a_i bzw. b_i für jeden Patienten und jeden Messtag angegeben. In den Abbildungen 13 bis 18 sind die Tagesmittelwerte $\bar{p}H^{(i)}$ (ausgezogene Kurven) sowie die Gesamt-Mittelwerte $\bar{p}H$ (gestrichelte Geraden) für den basischen und für den sauren Bereich für jeden Patienten dargestellt. Die Abweichungen der einzelnen Kurven von der zugehörigen gestrichelten Geraden repräsentieren die Konstanten a_i bzw. b_i . Das unterschiedliche Niveau bei den einzelnen Patienten beruht wesentlich auf der unterschiedlichen Zahl der berücksichtigten Titrationen.

Die Konstanten a_i bzw. b_i sind mit Stichprobenfehlern behaftet, deren Grösse wir aus den Versuchsfehlern abschätzen. Wir ermittelten die Mindestdifferenz d_{99} die zwischen den zu zwei verschiedenen Messtagen des gleichen Patienten gehörenden Konstanten des gleichen Bereiches bestehen müssen, damit diese beiden Konstanten als statistisch wesentlich (signifikant) verschieden angesehen werden können. (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %). Als Ergebnis erhielten wir

Patient	BASE d_{99}	SÄURE d_{99}
1	0·465	0·886
2	0·215	0·566
3	0·173	0·419
4	0·191	0·192
5	0·260	0·264
6	0·139	0·330

Eine Gesetzmässigkeit des Einflusses der Messtage konnten wir nicht feststellen, jedoch ergibt sich, dass die hauptsächlichsten durch die Messtage verursachten Schwankungen der pH-Kurven in dem Zeitraum unmittelbar nach der Operation lagen (ungefähr bis zum 10-ten Tag p. o.), während später keine nennenswerten Unterschiede zwischen dem Verhalten an den einzelnen Messtagen auftraten.

3. Die Pufferungskapazität der Galle

1.3. Definition und Bestimmung der Pufferungskapazität

Die Pufferungskapazität der Galle ist eine von dem jeweiligen pH abhängige Funktion $K(\text{pH})$, die man anschaulich als das Verhältnis zwischen der bei diesem pH zugesetzten Menge Δx an Säure oder Base zur erzielten pH-Änderung ΔpH erklären kann

$$K(\text{pH}) \sim \frac{x}{\text{pH}}$$

In exakter, mathematischer Form stellt sich diese Definition wie folgt dar:

Ist $\text{pH}(x)$ die pH-Kurve als Funktion der titrierten Menge x an Säure oder Base und ist wie üblich

$$\text{pH}'(x) = \frac{d \text{pH}}{dx}$$

die erste Ableitung (der Differentialquotient) dieser Funktion, so ist die Pufferungskapazität der Probenflüssigkeit gegeben durch

$$K(\text{pH}) = \frac{1}{\text{pH}'(x)}$$

Dabei ist $\text{pH}'(x)$ an derjenigen Stelle x zu bilden, an der $\text{pH}(x) = \text{pH}$ ist. ($K(\text{pH})$ ist die Ableitung der wegen der Monotonie von $\text{pH}(x)$ existierenden Umkehrfunktion $x = x(\text{pH})$.)

Um eine erste Näherung für die Pufferungskapazität der Galle zu erhalten, legen wir durch je drei aufeinanderfolgende Messpunkte x_1, x_2, x_3 einen Parabelbogen und fassen dessen Ableitung an der Stelle x_2 als Schätzwert der Ableitung $\text{pH}'(x_2)$ der pH-Kurve an der Stelle x_2 auf. Arithmetisch errechnet sich dieser Schätzwert zu

$$\text{pH}'(x_2) \sim \frac{\text{pH}(x_3) - \text{pH}(x_1)}{2}$$

Da eine additive Konstante auf die Ableitung einer Funktion keinen Einfluss hat, konnten wir uns darauf beschränken die Berechnung bei jedem Patienten für die mittlere pH-Kurve $\bar{\text{pH}}(x)$ durchzuführen.

Als 1. Näherung für die mittlere Pufferungskapazität im pH-Wert $\bar{\text{pH}}(x_2)$ erhält man somit

$$K(\bar{\text{pH}}(x_2)) = \frac{2}{\bar{\text{pH}}(x_3) - \bar{\text{pH}}(x_1)}$$

In Tabelle 10 sind die errechneten Schätzwerte der Pufferungskapazität für jeden Patienten zusammengestellt, und in den Abbildungen 7 bis 12 die entsprechenden Kurven dargestellt. Die angegebenen Werte beziehen sich entsprechend der getroffenen Versuchsanordnung auf die Pufferungskapazität von 20 ccm Galle, bei Umrechnung auf 1 ccm sind sie mit dem Faktor 0·05 zu versehen.

2. 3. Der Einfluss der Messtage auf die Pufferungskapazität

So wie sich der Einfluss der Messtage auf den pH-Wert in einer Verschiebung der mittleren pH-Kurve $\bar{pH}(x)$ in Richtung der pH-Achse äussert, äussert er sich bei der Pufferungskapazität gleichfalls in einer Verschiebung der Kurve der mittleren Pufferungskapazität um den gleichen Betrag in Richtung der pH-Achse. Hinsichtlich des Einflusses der Messtage auf die Pufferungskapazität behält somit alles Gültigkeit, was bereits über deren Einfluss auf die pH-Kurven gesagt wurde.

3. 3. Die Maxima und Minima der Pufferungskapazität

Den Kurven der Pufferungskapazität entnimmt man, dass diese je ein Maximum im sauren und im basischen Bereich annimmt, während sie in der Umgebung des Neutralpunktes ein Minimum besitzt. Nachstehend sind die pH-Werte, an denen diese Extremwerte der Pufferungskapazität liegen, zusammengestellt. (Beim 1. Patienten tritt im basischen Bereich kein Maximum auf. Dies ist wesentlich auf den bei diesem Patienten besonders grossen Versuchsfehler zurückzuführen.)

Patient	Max. Säure	Min.	Max. Base
1	6·22	7·96	-
2	6·32	7·58	9·70
3	6·30	7·83	9·80
4	6·16	7·82	9·71
5	6·25	7·93	9·94
6	6·17	7·82	9·94

Als Mittelwerte ergeben sich

<u>Max. Säure:</u>	6·24	+	0·027
<u>Minimum</u>	7·82	+	0·055
<u>Max. Base</u>	9·82	+	0·053

Die Lage der Extremwerte ist also sehr scharf bestimmt. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Lage der gemessenen maximalen Pufferungskapazität nur ein Schätzwert der Lage der tatsächlichen maximalen Pufferungskapazität ist.

Der exakten Ermittlung der Pufferungskapazität und ihrer Extremwerte hat die oben bereits als für eine andere Arbeit vorgesehene eingehende Analyse der pH-Kurven voranzugehen. Das von uns benutzte Näherungsverfahren stellt jedoch, wie eine grobe Fehlerabschätzung ergab, den vorliegenden Sachverhalt mit ausreichender Genauigkeit dar. Da dieser ganze Fragenkomplex in neuer Darstellung, wie bemerkt, nochmals aufgegriffen werden soll, unterlassen wir hier die Darstellung der mathematisch komplizierten Fehlerabschätzung.

Oben auf Seite 17 wurde bemerkt, dass unsere Ergebnisse die Näherung der pH-Kurven im sauren Bereich durch eine Gerade als unzulässig erwiesen. Eine solche Näherung ergäbe eine konstante Pufferungskapazität im sauren Bereich, würde also gerade das für alle Patienten charakteristische Maximum der Pufferungskapazität in diesem Bereich nicht zum Ausdruck bringen. Dieses Maximum der Pufferungskapazität bedeutet für die pH-Kurve, dass sie in dem entsprechenden Bereich die kleinste Steigung besitzt, während sie sonst überall steiler verläuft. Dies ist der präzisere Sinn der auf Seite 17 gemachten Bemerkung. Obschon die pH-Kurven individuelle Abweichungen aufweisen, die sich im Betrag der Pufferungskapazität auswirken, zeigen sie doch alle in der Umgebung der oben angegebenen Extremstellen der Pufferungskapazität den gleichen Charakter, d.h. sie weisen an diesen Stellen minimale bzw. maximale Steigerungen auf.

Mittlere pH - Werte $\bar{pH}(x)$
 =====

ccm	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6
7	--	10'91	10'99	10'40	10'79	-
6	10'71	10'64	10'81	10'13	10'56	-
5	10'52	10'31	10'49	9'92	10'24	10'63
4	10'24	9'98	10'12	9'71	9'94	10'25
3	9'88	9'70	9'80	9'48	9'66	9'94
2	9'54	9'37	9'47	9'21	9'34	9'61
1	9'10	8'92	9'03	8'83	8'91	9'17
0	7'96	7'58	7'83	7'82	7'93	7'82
- 1	6'68	6'71	6'72	7'00	6'75	6'86
- 2	6'22	6'32	6'30	6'63	6'25	6'49
- 3	5'74	5'99	5'94	6'38	5'83	6'17
- 4	5'04	5'56	5'47	6'16	5'28	5'80
- 5	4'23	4'76	4'78	5'94	4'54	4'94
- 6	3'56	3'84	4'12	5'65	3'85	-
- 7	3'03	3'08	3'49	5'25	3'33	-
- 8	-	2'53	3'09	4'75	-	-
- 9	-	-	-	4'29	-	-

Tabelle 1
 =====

Patient 1
=====

<u>BASE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	8	7°4590	0°9324
Zwischen den Titrationen	6	97°4687	16°2448
Rest-Varianz	48	5°0315	0°1048
Gesamt-Varianz	62	109°9592	1°7735

<u>SÄURE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	8	59°2032	7°4004
Zwischen den Titrationen	6	204°1922	34°0320
Rest-Varianz	48	18°3576	0°3824
Gesamt-Varianz	62	281°7530	4°5444

Tabelle 2
=====

Patient 2

=====

<u>BASE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	20	6° 6849	0° 3342
Zwischen den Titrationen	7	337° 1607	48° 1658
Rest-Varianz	140	3° 7968	0° 0271
Gesamt-Varianz	167	347° 6424	2° 0817

<u>SÄURE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	20	47° 4751	2° 3738
Zwischen den Titrationen	7	712° 3220	101° 7603
Rest-Varianz	140	26° 2693	0° 1876
Gesamt-Varianz	167	786° 0664	4° 7070

Tabelle 3

=====

Patient 3

=====

BASE

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	15	3° 1524	0° 2102
Zwischen den Titrationen	7	243° 0572	34° 7725
Rest-Varianz	105	1° 3919	0° 0133
Gesamt-Varianz	127	247° 6015	1° 9496

SÄURE

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	15	12° 2557	0° 8170
Zwischen den Titrationen	7	391° 1537	55° 8791
Rest-Varianz	105	10° 7396	0° 1023
Gesamt-Varianz	127	414° 1490	3° 2610

Tabelle 4

=====

Patient 4
=====

<u>BASE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	18	2' 3040	0' 1280
Zwischen den Titrationen	7	180' 8192	25' 8313
Rest-Varianz	126	2' 6791	0' 0213
Gesamt-Varianz	151	185' 8023	1' 2305

<u>SÄURE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	18	10' 1793	0' 5655
Zwischen den Titrationen	8	240' 3406	30' 0426
Rest-Varianz	144	3' 4833	0' 0242
Gesamt-Varianz	151	185' 8023	1' 2305

Tabelle 5
=====

Patient 5
=====

<u>BASE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	9	6'4506	0'7167
Zwischen den Titrationen	7	122'9899	17'5700
Rest-Varianz	63	2'4251	0'0385
Gesamt-Varianz	79	131'8656	1'6692

<u>SÄURE</u>			
Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	9	6'9172	0'7686
Zwischen den Titrationen	6	192'2233	32'0372
Rest Varianz	54	1'8445	0'0342
Gesamt-Varianz	69	200'9850	2'9128

Tabelle 6
=====

Patient 6
=====

BASE

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	17	2'6487	0'1558
Zwischen den Titrationen	5	178'7459	35'7492
Rest-Varianz	85	0'7149	0'0084
Gesamt-Varianz	107	182'1095	1'7020

SÄURE

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tagen	17	5'3937	0'3173
Zwischen den Titrationen	4	77'6573	19'4143
Rest-Varianz	68	3'1892	0'0469
Gesamt-Varianz	89	86'2402	0'9690

Tabelle 7
=====

Tageskonstanten

=====

BASE

Tag p. o.	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6
0	-	- 0'03	-	-	-	-
1	- 0'59	+ 0'11	- 0'08	- 0'01	- 0'47	+ 0'11
2	+ 0'21	+ 0'05	+ 0'23	- 0'09	- 0'22	+ 0'39
3	+ 0'03	-	-	- 0'08	+ 0'06	-
4	+ 0'07	-	-	-	+ 0'21	+ 0'06
5	+ 0'15	+ 0'04	+ 0'04	+ 0'18	+ 0'24	+ 0'00
6	+ 0'21	- 0'04	+ 0'07	+ 0'00	+ 0'11	- 0'07
7	+ 0'14	+ 0'00	+ 0'08	- 0'08	-	+ 0'04
8	- 0'06	+ 0'02	+ 0'11	+ 0'02	-	- 0'03
9		+ 0'00	+ 0'09	+ 0'20	-	- 0'08
10		- 0'25	-	+ 0'02	+ 0'03	- 0'07
11		- 0'24	- 0'13	+ 0'05	-	- 0'07
12		- 0'23	- 0'07	- 0'19	+ 0'07	- 0'09
13		+ 0'09	- 0'01	+ 0'04	-	- 0'08
14		+ 0'04	+ 0'00	- 0'03	-	+ 0'03
15		+ 0'10	+ 0'08	- 0'05	+ 0'06	- 0'08
16		+ 0'18	- 0'10	- 0'05		+ 0'00
17		+ 0'03	+ 0'08	- 0'01		- 0'03
18		- 0'14	- 0'08	+ 0'01		+ 0'01
19		- 0'06	- 0'22	+ 0'03		- 0'06
20		- 0'20		- 0'01		
21		+ 0'17				
22		+ 0'29				
2-3	- 0'22					
7-8					- 0'08	

Tabelle 8

=====

Tageskonstanten
=====

SÄURE

Tag p. o.	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6
0	-	+ 0' 52	-	-	-	-
1	+ 1' 65	- 0' 26	+ 0' 05	+ 0' 29	- 0' 15	+ 0' 45
2	- 0' 75	- 0' 63	- 0' 50	+ 0' 19	- 0' 35	+ 0' 31
3	+ 0' 04	-	-	+ 0' 28	- 0' 30	-
4	- 0' 22	-	-	-	- 0' 18	+ 0' 03
5	- 0' 45	- 0' 85	+ 0' 03	+ 0' 04	+ 0' 28	- 0' 19
6	- 0' 15	- 0' 28	- 0' 18	- 0' 02	- 0' 02	- 0' 11
7	- 0' 34	- 0' 33	+ 0' 06	+ 0' 11	-	- 0' 11
8	-	- 0' 27	+ 0' 12	+ 0' 06	-	- 0' 11
9	- 0' 18	- 0' 14	- 0' 06	+ 0' 12	-	- 0' 02
10		+ 0' 34	-	- 0' 05	+ 0' 06	+ 0' 05
11		+ 0' 50	+ 0' 17	- 0' 07	-	+ 0' 18
12		+ 0' 45	- 0' 17	- 0' 27	+ 0' 19	+ 0' 15
13		+ 0' 14	- 0' 25	- 0' 20	-	+ 0' 08
14		- 0' 17	- 0' 27	- 0' 29	-	- 0' 18
15		- 0' 31	- 0' 01	- 0' 14	+ 0' 28	+ 0' 03
16		- 0' 04	+ 0' 17	- 0' 10		- 0' 11
17		+ 0' 06	+ 0' 34	- 0' 17		- 0' 15
18		- 0' 07	+ 0' 19	+ 0' 13		- 0' 16
19		+ 0' 12	+ 0' 29	- 0' 06		- 0' 12
20		+ 0' 57		+ 0' 22		
21		+ 0' 18				
22		+ 0' 39				
2-3	+ 0' 42					
7-8					+ 0' 18	

Tabelle 9
=====

Mittlere Pufferungskapazität K (pH)

=====

ccm	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5		Patient 6	
	pH	K(pH)	pH	K(pH)	pH	K(pH)	pH	K(pH)	pH	K(pH)	pH	K(pH)
6	-	-	10'64	3'3708	10'81	3'9312	10'13	4'1690	10'56	3'6900	-	-
5	10'52	4'2604	10'31	3'0248	10'49	2'8946	9'92	4'6313	10'24	3'2680	-	-
4	10'24	3'1115	9'98	3'2571	10'12	2'8999	9'71	4'6400	9'94	3'4159	10'25	2'8765
3	9'88	2'8731	9'70	3'2749	9'80	3'0695	9'48	4'0533	9'66	3'3085	9'94	3'1061
2	9'54	2'5751	9'37	2'5516	9'47	2'5997	9'21	3'0412	9'34	2'6702	9'61	2'6191
1	9'10	1'2654	8'92	1'1146	9'03	2'5276	8'83	1'4329	8'91	1'4194	9'17	1'1149
0	7'96	0'8263	7'58	0'9063	7'83	0'8654	7'82	1'0956	7'93	0'9261	7'82	0'8660
- 1	6'68	1'1465	6'71	1'5858	6'72	1'3027	7'00	1'6870	6'75	1'1901	6'86	1'5021
- 2	6'22	2'1403	6'32	2'7861	6'30	2'5806	6'63	3'2108	6'25	2'1633	6'49	2'8685
- 3	5'74	1'6973	5'99	2'6357	5'94	2'4124	6'38	4'2246	5'83	2'0629	6'17	2'9138
- 4	5'04	1'3230	5'56	1'6298	5'47	1'7223	6'16	4'5482	5'28	1'5601	5'80	1'6326
- 5	4'23	1'2554	4'76	1'1683	4'78	1'4842	5'94	3'9542	4'54	1'3957	-	-
- 6	3'56	2'9826	3'84	1'1851	4'12	1'6667	5'65	2'9074	3'85	1'6488	-	-
- 7	-	-	3'08	1'5187	3'49	1'9376	5'25	2'2132	-	-	-	-
- 8	-	-	-	-	-	-	4'75	2'0805	-	-	-	-

Tabelle 10

=====

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Pufferungskapazität menschlicher Lebergalle nach Cholecystektomie von Tag zu Tag durch Titration mit $n/10$ HCl bzw. $n/10$ NaOH bestimmt. Die Galle wurde aus T-Drainagen des Choledochus gewonnen.

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

1.) Die durch die Titration erhaltenen Kurven zeigten in 1. Näherung für jeden Patienten einen stets gleichmässigen Verlauf, der unabhängig von der jeweiligen Ausgangsreaktion war. Änderte sich die Ausgangsreaktion, so verschob sich mit ihr der gesamte in sich unveränderte Kurvenverlauf, wobei zu berücksichtigen ist, dass diese Verschiebung für den basischen bzw. den saueren Anteil der Titrationskurve nicht die gleichen Ausmasse zeigte.

2.) Die Titrationskurven aller untersuchten Patienten wiesen untereinander einen gesetzmässig stets gleichen Verlauf auf und unterschieden sich wesentlich nur durch ihre Steigung, als Ausdruck ihrer unterschiedlichen Gesamtpufferungskapazität.

3.) Die Bereiche stärkster bzw. geringster Pufferungskapazität menschlicher Lebergalle zeigen sich übereinstimmend für sämtliche Einzelmessungen und für alle Patienten als sehr eng und eindeutig begrenzt mit je einem Maximum im saueren bzw. basischen Bereich. Die Maxima der Pufferungskapazität gegen Säure schwankten zwischen pH 6,16 und 6,32, gegen Base zwischen pH 9,70 und 9,94. Als Minimum der Pufferungskapazität fand sich der Bereich zwischen pH 7,58 und 7,96.

Am Ende meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Professor Dr. V. STRUPPLER für die Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. H. BRONNER für die Übernahme des Correferates herzlich zu danken. In ganz besonderer Weise gilt mein Dank Herrn Dr. Dr. K. DIETRICH für seinen Rat und seine Unterstützung und Herrn K. LIEBRICH für die eingehende statistische Auswertung der gewonnenen Versuchsergebnisse.

LITERATURVERZEICHNIS

- Aronsohn, H.G., Andrews, E., : Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 33,
89, 1935 - 36
- Beck, F., F., Krantz jr., J.C. Feldman, M., Carr, C.J.:
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 37, 357, 1937
- Beckmann, K.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 160, 63, 1928
- Bronner, H.: Klin.Wschr. 12, 1562, 1930
Arch. klin. chir. Kongressband 180, 1934
- Carnot, P., Gruzewska, Z., : C. R. Soc. Biol. Paris 93, 240, 1925
94, 756, 1926
- zitiert nach Beckmann, K.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 160, 63, 1928
Ztschr. f. exp. Med. 59, 88
- Crawford, N., Brooke, B.N.: Lancet, CCLXVIII, 1096, 1955
- Drury, D.R., McMaster, P. D., Rous, P.: J. Exp. Med.,
No. 1, 403, 1924
- Chiray, M., Firmin, P.: Arch. Maladies App.Digest. 25, 233, 1935
Bul. Acad. Med., Paris, 120, 335, 1938
- Grassheim, K., Petrow, H.: Ztschr. f. klin. Med., 104, 803, 1926
- Hammarsten, O.; Allgem. med. Chemie, K. Prochaska, Wien-
Teschen-Leipzig, 1896
- Jones, K.K.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 28, 567, 1930
- Morrison, S., Feldman, M., Krantz jr., J. C., Beck, F., F.:
Americ. J. Digest. Dis., 5, 228, 1938
- Neubauer, E.: Arch. Exp. Path. Pharmak. 97, 231, 1923
- Nichols, H. J.: J. Exp. Med., XXIV, No. 1, 247, 1916
- Okada, S.; J. Physiol., 50, 114, 1916
- Reinhold, J. G., Ferguson, L. K.: J. Exp. Med., 49, 681, 1929
- Schultz-Brauns, O.: Verh.Dtsch.path.Ges., 24, 336, 1929
- Stern, R.: Arch. Exp. Path. Pharmak. 131, 221, 1928

LEBENS LAUF

Am 12. September 1927 wurde ich als Sohn des damaligen Studienassessors Dr. Gustav Pfeiffer und seiner Frau Elisabeth, geb. Keller, in Freudenstadt/Wttbg. geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Schwäb. Hall, die Oberschule in Reutlingen/Wttbg. Im Jahre 1943 wurde ich zum Dienst als Luftwaffenhelfer herangezogen, 1944 erfolgte meine Einberufung zu Arbeitsdienst und Kriegsmarine.

Im Herbst 1945 kehrte ich aus französischer Kriegsgefangenschaft nach Hause zurück und legte im Frühjahr 1946 an der Johannes-Keppler-Oberschule Reutlingen eine vollgültige Reifeprüfung ab. Da sich mein Vater in russischer Kriegsgefangenschaft befand, war ich gezwungen, durch Berufsarbeit meine Familie zu unterstützen. Ich arbeitete zunächst im Volksschuldienst, später als Angestellter im Verlagsbuchhandel.

Nach der Rückkehr meines Vaters konnte ich im Jahre 1951 die von mir gewünschte Berufsausbildung beginnen. Nach fünf vorklinischen Semestern an der Universität Freiburg/Brsg. legte ich dort nach dem Wintersemester 1953/54 das Physikum ab. Mein erstes klinisches Semester verbrachte ich an der Universität Tübingen, die weiteren an der Universität München, wo ich im Juli 1957 auch das medizinische Staatsexamen bestand.

